

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—109415

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/48

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)6月29日

発明の数 2  
審査請求 有

(全 5 頁)

⑮ 光不安定性薬物を包容するための軟カプセル  
及びその製造方法

⑯ 特 願 昭56—208121

⑰ 出 願 昭56(1981)12月24日

⑱ 発 明 者 沖元正幸

相模原市宮下3—6—8

⑲ 発 明 者 村上敏史

日野市多摩平3—18—4

⑳ 発 明 者 大江通介

日野市多摩平3—5—18

㉑ 発 明 者 伊藤述弘

東京都杉並区松庵2—11—32

㉒ 出 願 人 帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2—9

㉓ 代 理 人 弁理士 前田純博

明 細 書

1. 発明の名称

光不安定性薬物を包容するための軟カプセル  
セル及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

- ゼラチンを主体とする軟カプセルであつて、その皮膜の外表面部分が染色されていることを特徴とする、光不安定性薬物を包容するための軟カプセル。
- 皮膜中に不透明化剤が均一に分散せしめられている、特許請求の範囲第1項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセル。
- 染料が食用黄色4号又は5号である、特許請求の範囲第1項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセル。
- ゼラチンを主体とする軟カプセルを、アルコールと水との混合溶媒に染料を溶かして得られた染液で染色し、次いで染色された軟カプセルを実質的に無水の有機溶媒で脱水処理

し、その後乾燥することを特徴とする、光不安定性薬物を包容するための軟カプセルの製造方法。

- アルコールが炭素数4以下の一価又は多価アルコールである、特許請求の範囲第4項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセルの製造方法。

- 脱水用の有機溶媒が、炭素数4以下の一価又は多価アルコールあるいは常温で液状のポリアルキレングリコールである、特許請求の範囲第4項記載の光不安定性薬物を包容するための軟カプセルの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、光不安定性薬物を包容するための軟カプセルに関するものである。

軟カプセルとは、ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合して得られる軟化したゼラチンから形成されるカプセルである。かかる軟カプセルは、例えば、2枚の軟化したゼラチンシートの間に薬物をはさみ込み、適当

な形に加圧成型するという方法によつて軟カプセル製剤を製造するために用いられている。軟カプセルは、薬物を一定量、密閉した状態で包容しうるため、液状の薬物を包容することも可能であり、携帯に便利であるばかりでなく、経口的に投与することによつて包容されている薬物の薬理効果を迅速に発揮させるという特徴を有する。従つて、かかる軟カプセルを用いた軟カプセル製剤は、心疾患治療剤、特に虚血性心疾患（狭心症）治療剤として適している。

ところで抗狭心症薬として用いられている薬物の中には光に不安定なものが多く、通常の軟カプセルに包容しただけでは比較的短期間に薬物が分解するという問題がある。

薬理作用の迅速な発現と確実な薬効が絶対に必要である狭心症治療剤としては、これは重大な欠点である。

かかる欠点を解決するために、ゼラチンを主体とする軟カプセル皮膜中に光を吸収する染料、例えば、食用黄色5号を均一分散させる方法

- 3 -

つ乾燥に先立つて染色されたカプセルを脱水処理すれば、皮膜の外表面部分が均一に染色された軟カプセルが得られることを知見し、本発明に到達した。

即ち、本発明はゼラチンを主体とする軟カプセルであつて、その皮膜の外表面部分が染色されていることを特徴とする、光不安定性薬物を包容するための軟カプセルである。

本発明における染色前の軟カプセルは、ゼラチンを主体とするものであれば公知のいかなるものでも良く、その製造法も特に限定されない。一般的に採用される方法は、ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合し、ゼラチンシートをつくり、2枚のゼラチンシートの間薬物をはさみ込み、適当な型を用いて、球体、楕円体又は円筒状等に加圧成型する方法である。ゼラチンシート中には、二酸化チタン、酸化鉄、炭酸カルシウム等の不透明化剤や、p-アミノ安息香酸、p-オキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、ベンジルアルコール等の防腐

- 5 -

（特開昭55-22645号）や、ゼラチンを主体とする軟カプセル皮膜中に特定の染料と二酸化チタン等の不透明化剤を均一分散させる方法（特公昭54-34048号）等が提案されている。しかしながら、ゼラチン皮膜中に染料等を均一分散させるという方法では、軟カプセル皮膜の厚さに不均一がある場合に、皮膜の薄い部分での透光が十分ではないという欠点がある。例えば、軟カプセル製剤の一般的な製造法である、2枚の軟化したゼラチンシートの間薬物をはさみ込み、適当な形に加圧成型するという方法で軟カプセル製剤を製造した場合には、軟カプセルにおける2枚のゼラチンシートの溶接部分は他の部分よりも薄くなり易く、従つて溶接部分での透光が不十分となるのである。

本発明者らは、従来技術の有する前記の如き欠点を解消するために、軟カプセルの皮膜の外表面部分を均一に染色する方法に着目し、鋭意研究を行つた結果、染液としてアルコールと水との混合溶媒に染料を溶かしたものを、か

- 4 -

剤が均一に添加混合されていてもよい。

本発明においては、前記の如く公知の方法で製造された軟カプセルは、アルコールと水との混合溶媒に染料を溶かして得られた染液で染色される。染料としては、軟カプセル中に包容される光不安定性薬物を分解せしめる波長の光を吸収しうる様なものが用いられる。例えば、光不安定性薬物がニフエジビンの場合には、250～460nmの波長の光を吸収する染料（食用黄色4号あるいは5号）が適当である。その他、光不安定性薬物の種類に応じて、薬事法で定められている適当な染料色素を用いることができる。

アルコールとしては、常温で液体で染料を溶解することができ、かつ水とある程度の混和性があるものであれば、本発明において使用できるが、好ましいのは、炭素数4以下の一価又は多価アルコールである。具体的には、好ましいのは、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール

- 6 -

ブチルアルコール、イソブチルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、テトラメチレングリコールやグリセリン等であり、特に好ましいのはエチルアルコールである。

アルコールと水との混合割合（容積比）は、40:60～95:5の範囲が適当である。混合溶媒中の染料濃度は0.1～5%（重量）の範囲が適当である。染色に供する溶比（カプセルと染液の重量比）は、1:0.5～1:10の範囲が適当であり、染色温度は10～40℃、時間は10～60分で十分である。染色方法としては、例えば、カプセルを染液中に浸漬し攪拌する方法、カプセルを回転テーパーに入れ、これを回転させながら染液をスプレーする方法、あるいはカプセルを連続的に染液中をくぐらせる連続染色法がある。

以上の如き方法で染色された軟カプセルは、その皮膚の外表面部分が染色される。本発明において皮膚の外表面部分とは、皮膚の外表面から高々100μ程度の深さ（厚さ）までの範囲を

- 7 -

あるものであれば本発明において使用できるが、好ましいのは、炭素数4以下の一価又は多価アルコール、あるいは常温で液状のポリアルキレングリコールである。特に好ましいのは、ポリエチレングリコールである。

脱水処理に供する溶比は1:0.5～1:10の範囲が適当であり、温度は10～40℃、時間は約10分以上が適当である。かかる操作によつて、ゼラチン皮膚に含有又は付着している水分が相当量除去され、その後の乾燥工程で、軟カプセルが相互に融着するといったトラブルが発生しない。

脱水処理された軟カプセルはそのまま、あるいは、揮発性の有機溶媒を使用して脱水処理した場合にはこれを揮発性の有機溶媒で洗滌除去した後、公知の方法に従つて乾燥される。乾燥温度は30～80℃、時間は5～60分が適当である。

本発明の軟カプセル表面には、美観、防曇性等を目的として、ステアリン酸やシリコン樹脂

いう。そして、本発明においては、皮膚の外表面全体ができるだけ均一に染色されているのが好ましく、皮膚の厚み方向には染料の濃度差があつてもかまわない。染色された外表面部分の厚みや染色濃度は特に限定されるものではなく、軟カプセル中に包容される光不安定性薬物の光による分解が、実用上許容できる程度に抑制される様な範囲で任意に設定することができる。本発明においては、皮膚の内部や内表面部分には実質的に染料が存在せず、外表面部分に集中して存在しているので、少量の染料で効率良く透光することができる。

本発明においては、染色された軟カプセルは次いで実質的に無水の有機溶媒で脱水処理される。実質的に無水とは、故意に水を添加混合したものではないという意味であり、本発明の脱水処理には、特別に無水化したものでなくても市販の有機溶媒がそのまま使用できる。かかる有機溶媒としては、ゼラチン皮膚を著しく損傷するものでなく、かつ水とある程度の混和性が

- 8 -

等を更にコーティングしてもよい。

本発明の軟カプセルに包容される光不安定性薬物としては、ビタミンB及びその類縁体、ビタミンD<sub>2</sub>及びその類縁体や心疾患治療薬等があるが、特に好ましく用いられるのは抗狭心症薬であり、これらの例としては、ニフェジピン（1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2'-ニトロフェニル)-3,5-ジカルボメトキシビリジン）、ニビデカレノン、塩酸ブフェプロール、塩酸オクスプレノロール、塩酸インダノロール等が挙げられる。

軟カプセル中に包容される光不安定性薬物の形態としては特に限定されるものではなく、公知のいかなる形態のものでも使用できる。例えば、ニフェジピンの場合には、ニフェジピンとポリアルキレングリコールとグリセリンからなる液状組成物（特公昭54-34048号）、ニフェジピンとポリエチレングリコールとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートからなる組成物（特開昭55-22631号）、ニフェジピンとポ

- 9 -

- 10 -

リオキシエチレン誘導体とグリセリン及び／又はプロピレングリコールからなる組成物（特開昭54-95721号）があり、ビタミンD<sub>3</sub>及びその類縁体の場合には、ビタミンD<sub>3</sub>又はその類縁体の油性溶液（特開昭54-84023号）がある。これら組成物等中には、公知の芳香剤や甘味剤等の増味補助剤を配合してもよい。場合によつては、ゼラチン皮膜の染色に用いたのと同種の染料を配合し、より安定化効果を高めることもできる。

本発明の軟カプセルを用いれば、包容されている光不安定性薬物の分解・変質を防止することができ、携帯に便利で、経口的に投与することによつて包容されている薬物の薬理効果を迅速に発揮せしめる軟カプセル製剤を提供することができるものである。

以下、実施例により本発明を詳述する。なお、実施例中の部はすべて重量部である。

- 11 -

7.5.2に、前述の如くして得られた軟カプセル剤（約5000個、2.6g）を浸漬し、時々攪拌しながら20℃で15分間染色した。

その後、染色された軟カプセル剤を2.4のポリエチレングリコール400中に浸漬し、室温で一晩脱水処理した。次いで、軟カプセル剤の表面をエタノールで洗滌し、回転チューンバー中で回転させながら、50℃の熱風を15分間吹込み乾燥した。その結果、表面がオレンジ色に均一に染色された美観な軟カプセル剤が得られた。

〔染色された軟カプセル剤の光安定性試験〕

前記の如く染色された軟カプセル剤を、建物内の北側窓から約1mの場所に直射日光を避けて1～8週間保存した。

一定期間毎に軟カプセル剤中のニフエジビンの残存率を求めたところ、結果は第1表に示した通りであつた。

なお、比較例1として、染色していない軟カプセル剤の光安定性も第1表に示した。

- 13 -

#### 実施例1

〔軟カプセル剤の製造〕

ゼラチン75.5部、濃グリセリン232部、パラオキシ安息香酸エチル1.0部及びパラオキシ安息香酸プロピル0.3部を用いて、常法により軟カプセル皮膜用の均一な組成物を調製した。

これとは別に、ニフエジビン345部、マクロゴール（400）7,800部、グリセリン450部、サツカリナトリウム12部及びハツカ油12部を混合し、約1時間十分に攪拌して薬物を含む均一な溶液を調製した。

上記軟カプセル皮膜用組成物と薬物溶液とから、自動充填閉鎖機を用いて常法（打ち打ち法）により軟カプセル剤を製造した。カプセルの皮膜の厚さは約0.8mmで、1カプセル中に約300mgの薬物溶液（ニフエジビンは約10mg）が充填されていた。

軟カプセル剤の染色〕

エタノールと水との混合溶液（重量比65:35）に食用黄色5号を0.75%濃度に溶解した染液

- 12 -

#### 実施例2

軟カプセル皮膜用の組成物の中に、酸化チタンを1.8部添加混合した以外は、実施例1と全く同様にしてオレンジ色の軟カプセル剤を得た。この光安定性の結果も第1表に示した。

なお、比較例2として、染色していない軟カプセル剤（酸化チタンを含む）の光安定性も第1表に示した。

第 1 表

保存期間	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
染色直後	100	100	100	100
1週間後	99.4	99.7	87.4	88.6
2 "	99.1	99.3	77.9	78.5
4 "	98.7	99.1	58.3	59.0
6 "	98.4	98.7	43.9	45.0
8 "	97.7	98.4	24.0	26.3

第1表から、本発明の実施例1と2のものは8週間保存後もニフエジビンの分解が十分に抑制されていることがわかる。

一方、外表面部分に染料を含まないものは

- 14 -

(比較例1と2)、保存期間が長くなるにつれてニフエジピンが急激に分解していることがわかる。

なお、ニフエジピンの定量法は以下の如き方法で行なつた。

軟カプセル(5個)を切断し内容物を取りだし、エーテルで軟カプセルの内堀を洗い、これを内容物に合する。この液からエーテルを除去後軟カプセル2個分に相当する内容物を取り、メタノールを加えて正確に100mlとする。

次にこの溶液20mlを正確にとり、メタノールを加えて正確に10.0mlとして試料溶液とする。

試料溶液につきメタノールを対照として波長350nmの吸光度Aを測定する。軟カプセル中に含まれるニフエジピンの量は下記式によつて求められる。

1 軟カプセル中のニフエジピンの量(μg)

$$= \frac{A}{143} \times \frac{1 \text{ 軟カプセルの内容物平均重量}(\mu\text{g})}{\text{軟カプセル2個分に相当する試料採取量}(\mu\text{g})} \times 5,000$$

143...ニフエジピン(99.0%以上の純度)をメタノールに溶解し、波長350nmの吸光度を測定したときの $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 値である。

### 実施例3

染液用の混合溶媒としてイソプロピルアルコールと水(重量比80:20)を用い、脱水用の有機溶媒としてグリセリンを用い、それ以外は実施例1と全く同様にして実験を行なつたところ、実施例1の場合と同様な、表面がオレンジ色に均一に染色された軟カプセル剤が得られた。このものも実施例1のものと同程度の光安定性を示した。

特許出願人 帝三製薬株式会社

代理人 弁護士 前田純博



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 58-109415  
(43) Date of publication of application : 29.06.1983

---

(51) Int. Cl. A61K 9/48

---

(21) Application number : 56-208121 (71) Applicant : TEISAN SEIYAKU KK  
(22) Date of filing : 24.12.1981 (72) Inventor : OKIMOTO MASAYUKI  
MURAKAMI TOSHIFUMI  
OE MICHISUKE  
ITO NOBUHIRO

---

(54) SOFT CAPSULE FOR ENCAPSULATING LIGHT-UNSTABLE DRUG AND PREPARATION THEREOF

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the titled soft capsule having colored outer surface of the skin, by dyeing a soft capsule composed mainly of gelatin with a dye dissolved in a mixture of alcohol and water, dehydrating the dyed capsule with anhydrous organic solvent, and drying the product.

CONSTITUTION: A soft capsule composed mainly of gelatin is dyed with a dyeing solution obtained by dissolving a dye in a mixture of an alcohol, preferably  $\leq 40$  monohydric or polyhydric alcohol and water (the volume ratio of alcohol: water is 40:60W95:5). The dyed capsule is dehydrated with an anhydrous organic solvent, and dried to obtain a soft capsule wherein the outer surface of the skin (about 100 $\mu$  depth from the outer surface) is dyed. The dye is those absorbing the light having the wavelength active to decompose the light-unstable drug to be encapsulated, e.g. the dye absorbing the light having wavelength of 250W 460nm (food pigment yellow No.4 or No.5) for the capsule containing nifedipin.

---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision  
of rejection]

[Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against